



Eur pâies Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

0 035 597  
A3

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 80107848.6

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>: A 61 K 31/135  
C 07 C 87/453

(22) Anmeldetag: 12.12.80

(30) Priorität: 08.03.80 DE 3008993

(71) Anmelder: Röhm Pharma GmbH  
Dr.-Otto-Röhm-Strasse 2-4  
D-6108 Weiterstadt 1(DE)

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
16.09.81 Patentblatt 81/37

(72) Erfinder: Völger, Karl-Dieter, Dr.  
Bebelstrasse 10  
D-6101 Bickenbach(DE)

(88) Veröffentlichungstag des später  
veröffentlichten Recherchenberichts: 27.01.82

(72) Erfinder: Treudler, Ilse  
Sudetenstrasse 18  
D-6101 Messel(DE)

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT CH DE FR GB IT LI

(54) Pharmazeutische Zubereitungen.

(57) Die Erfindung betrifft pharmazeutische Zubereitungen  
zur medikamentösen Therapie des Parkinson-Syndroms, die  
eine wirksame Menge an (+)-Trans-2-phenylcyclo-  
propylamin, das im wesentlichen frei vom (-)-Isomeren ist  
und/oder eines physiologisch unbedenklichen Säure-  
additionssalz desselben als Wirkstoff enthalten.

EP 0 035 597 A3

## Pharmazeutische Zubereitungen

---

Die therapeutische Verwendung des (-)-Trans-  
2-Phenylcyclopropylamins zum zeitweiligen Ab-  
schwächen von Depressionssymptomen ohne wesent-  
liche Nebenwirkungen beim Menschen und eine  
entsprechende Zusammensetzung ist aus der DE-OS  
25 12 893 bekannt. Es wird darin die Forderung  
betont, die Zusammensetzung müsse im wesent-  
lichen frei von (+)-Trans-2-Phenylcyclopropyl-  
amin sein.

Aus der US-PS 2 997 422 war bekannt gewesen,  
daß das Trans-Isomere des 2-Phenylcyclopropyl-  
amins (Tranylcyprromin) als Inhibitor des körper-  
eigenen Enzyms Monoaminoxidase wirkt.

Es war ferner festgestellt worden, daß das  
(+)-Enantiomere des Tranylcyprromins eine 15 -  
20 mal höhere Monoaminoxidase-Wirkung besitzt  
als das (-)-Enantiomere, aber andererseits das  
(-)-Enantiomere ein um ein mehrfaches besserer  
Hemmer der Catecholamin-Aufnahme in die Hirn-  
Synaptosomen darstellt als das (+)-Enantiomere.

- Da nun ein klinischer Vergleich die eindeutige Überlegenheit des (-)-Enantiomeren des Tranylcypromins als Antidepressivum gekoppelt mit geringeren Nebenwirkungen, verglichen mit dem (+)-Enantiomeren ergab, drängt sich die Vorstellung auf, die antidepressive Wirkung beruhe auf dem Hemmeffekt gegenüber der Catecholamin-Aufnahme in die Hirn-Synaptosomen.
- [(Vgl. S. Snyder et al. in J. Pharmac. Exp. Therapeutics 180, (3) (1972), S. Snyder et al. in "L-Dopa Behaviour", pg. 35 - 56 Ed. Malitz, Raven Press 1972, S.H. Snyder, J. Psychiatr. Res. 10, 153 (1974)].
- Von daher gesehen ist es nur folgerichtig, die Anwendung des (+)-Trans-2-phenylcyclopropylamins aus der Therapie auszuschließen, wie dies in der eingangs genannten DE-OS 25 12 893 geschehen ist.
- Es wurde nun gefunden, daß sich das Parkinson-Syndrom (Morbus Parkinson) mit sehr gutem Erfolg therapeutisch behandeln läßt, wenn man (+)-Trans-2-phenylcyclopropylamin oder ein physiologisch unbeklemches Säureadditionssalz desselben als Wirkstoff verwendet.
- Das Parkinson-Syndrom weist eine Vielzahl von Symptomen auf, die sich in 3 Gruppen unterteilen lassen.

- (1) motorische Störungen (mit Plus-Symptomen,  
wie Tonussteigerung der quergestreiften  
Muskulator (Rigor) sowie Tremor und Minus-  
Symptomen, wie Verminderung der Gesamt-  
motorik (Akinese) und Verlust der Stell-  
reflexe).
- (2) Vegetative Symptome (vermehrter Speichel-  
und Tränenfluß) und
- (3) psychische Störungen (erschwerete Entschluß-  
fähigkeit, depressive Verstimmung u.a.).
- Für das meist zwischen dem 40. - 60. Lebensjahr be-  
ginnenden Leiden wird der Untergang von Nerven-  
zellen in den motorischen Kerngebieten des Hirn-  
stamms auf degenerativer Basis verantwortlich ge-  
macht.
- Eine rationelle Herstellung des Trans-2-Phenyl-  
cyclopropylamins ist beispielsweise in der US-PS  
4 016 204 beschrieben. Die Auftrennung in das  
(+)- bzw. das (-)-Enantiomere des Tranylcypramins  
ist beispielsweise von Kaiser im Journal of  
Medicinal and Pharmaceutical Chemistry 5, 1243  
(1962) beschrieben worden.
- Das von der Herstellung des Trans-2-Phenylcyclo-  
propylamins her vorliegende Racemat kann nach den  
klassischen Verfahren der Racematspaltung optisch

aktiver Amine, d.h. durch Salzbildung mit optisch aktiven Säuren, wie z.B. der Weinsäure, aufgearbeitet werden. (Vgl. Houben-Weyl, Band IV, Teil II, S. 513 - 519, Georg Thieme Verlag 1955).

5

Als physiologisch bzw. pharmazeutisch unbedenkliche Säureadditionssalze des (+)-Tranylcypramins können erfindungsgemäß Salze von anorganischen Säuren, wie z.B. der Schwefel-, Salpeter-, Phosphor- und Salzsäure, aber auch die von organischen Säuren wie der Essig-, Propion-, Bernstein-, Fumar-, Malein-, Zitronen-, Wein-, Zimt-, p-Aminobenzoe-, p-Aacetamino-benzoësäure, Salicyl-, Acetylsalicyl-, Milch-, Mandel-, Äthandisulfonsäure u.ä. verwendet werden. Die Herstellung der Säureadditionssalze kann in an sich bekannter Weise, beispielsweise durch Lösen des freien (+)-Tranylcypramins in einem geeigneten Lösungsmittel und Zugabe der gewünschten Säure, beispielsweise in stöchiometrischem Verhältnis und Isolierung des gebildeten Säureadditionssalzes geschehen.

10

15

20

25

30

Als Lösungsmittel kommen neben Wasser beispielsweise Alkohole, wie Äthanol, Methanol, Ketone wie Aceton, Methylisopropylketon, Äther wie Diäthyläther, Dioxan, Ester wie Essigester, (wässrige) Säuren wie Essigsäure, Salzsäure, Schwefelsäure sowie Kombinationen von Lösungsmitteln in Frage.

- Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können pharmazeutisch unbedenkliche Träger- und Hilfsstoffe enthalten; sie können ferner mit anderen Wirkstoffen kombiniert werden. Streng zu beachten sind jedoch die von Monoaminoxidasehemmern (Thymeretika) her bekannten Kautelen. Insbesondere ist die Verabreichung und der Konsum von z.B. in der Nahrung enthaltenen Aminen sorgfältig zu kontrollieren.
- Die gleichzeitige Gabe von sympathomimetischen Aminen ist zu vermeiden, ebenso stellen Nahrungsmittel, die größere Mengen an blutdrucksteigernden biogenen Aminen enthalten, wie z.B. Käse, eine potentielle Gefährdung dar.
- Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen können parenteral und enteral zur Anwendung gelangen; sie lassen sich auf die übliche Weise unter Verwendung der geläufigen Träger- und Hilfsstoffe bzw. Lösungsmittel herstellen. Bevorzugt ist die orale Verabreichungsform. Eine Ausführungsform der Erfindung stellen feste, zur oralen Verabreichung geeignete Zubereitungen dar, wie z.B. Tabletten, Kapseln, Dragees usw.. Für die orale Applikation können als Trägermaterialien pharmazeutisch indifferente Feststoffe, wie beispielsweise Mannit, Milchzucker, organische oder anorganische Calciumsalze etc. verwendet werden. Dabei kann die verwendete Menge an festem Träger

weitgehend variiert werden. Zweckmäßig ist beispielsweise die Verwendung von ca. 25 mg bis 1 g an festem Träger.

- 5        Als Bindemittel kommen u.a. Polyvinylpyrrolidon, Gelatine oder Cellulosederivate infrage. Als weitere Zusätze können Tablettensprengmittel, wie beispielsweise Stärke oder Alginsäure, Gleitmittel, wie z.B. Stearinsäure oder deren Salze und anorganische Fließmittel, wie z.B. Talk oder kolloidale Kieselsäure, sowie Geschmackskorrigentien, verwendet werden.
- 10      Der Wirkstoff (+)-Tranylcypromin bzw. seine Säureadditionssalze können mit den Hilfsstoffen in üblicher Weise gemischt und nass oder trocken granuliert werden. Je nach Art der verwendeten Zusatzstoffe kann gegebenenfalls auch durch einfaches Mischen ein direkt tablettierbares Pulver erhalten werden. Das Granulat oder Pulver kann direkt in Kapseln abgefüllt oder in üblicher Weise zu Tablettenkernen verpreßt werden.
- 15      Auch die Verabreichung mittels Ampullen und Suppositorien kommt infrage. Die Dosierungen bei den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präparaten richten sich nach Art und Schwere der Erkrankung, Alter und Disposition des Patienten, sowie den üblicherweise zu berücksichtigenden individuellen Faktoren.
- 20
- 25
- 30

Die vorzugsweise verabreichte Dosierung liegt im Bereich von 1 - 100 mg/Tag, besonders bevorzugt 1 - 20 mg/Tag, speziell 1 - 10 mg/Tag, an dem Wirkstoff (+)-Tranylcypromin bzw. diesen Mengen entsprechenden Quantitäten der Säure-additionssalze bei der Therapie des Parkinson-syndroms. Die Verabreichung kann - in Abhängigkeit von der als adäquat befundenen galenischen Formulierung - ein- bis etwa viermal pro Tag erfolgen.

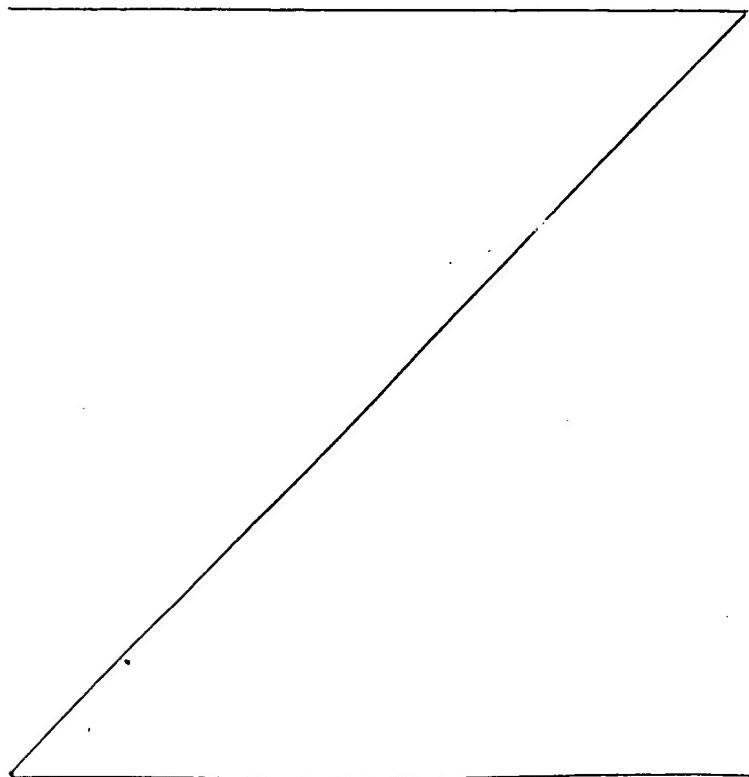
Das folgende Beispiel dient zur Erläuterung der erfundungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung.

15

20

25

30



Beispiel: Herstellungsvorschrift für (+)-Tranyl-Cyprominsulfat-Kapseln

---

5

a) Aufbereitung des Wirkstoffs

Der Wirkstoff wird auf einer Mühle gemahlen.

10

b) Kapselfüllmasse / Rezeptur

(+)-Trans-2-phenyl-cyclopropylamin-sulfat 4,04 g

Magnesiumstearat 0,50 g

Milchzucker DAB 95,46 g

---

15

100,00 g

Alle Bestandteile sind mit einem Zwangsmischer zu mischen. Die Mischung wird über ein Sieb von 0,06 mm Maschenweite gesiebt.

20

c) Kapselherstellung

Die vorstehende Mischung wird auf einer Kapselfüllmaschine in Hartgelatine-Kapseln, Größe 4, verfüllt. Das Füllgewicht beträgt 170 mg. Eine Kapsel enthält 6,87 mg Wirkstoff.

25

30

## Pharmazeutische Zubereitungen

### Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zubereitungen zur medikamentösen Therapie des Parkinson-Syndroms, gekennzeichnet durch einen Gehalt einer wirksamen Menge an (+)-Trans-2-phenylcyclopropylamin, das im wesentlichen von (-)-Trans-2-phenylcyclopropylamin frei ist und/oder eines physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalzes als Wirkstoff.  
5
2. Pharmazeutische Zubereitungen zur medikamentösen Therapie des Parkinson-Syndroms, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie pro Verabreichungseinheit 1 - 100 mg, vorzugsweise 1 - 20 mg, (+)-Trans-2-phenylcyclopropylamin und/oder die entsprechende Menge eines physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalzes desselben enthalten.  
10
3. Verwendung des im wesentlichen vom optischen Enantiomeren freien (+)-Trans-2-phenylcyclopropylamins und/oder seiner physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze zur Herstellung therapeutischer Zubereitungen zur medikamentösen Therapie des Parkinsonismus.  
15  
20  
25

.....

4. Verwendung des im wesentlichen vom optischen  
Enantiomeren freien (+)-Trans-2-phenylcyclo-  
propylamins und/oder seiner physiologisch unbe-  
denklichen Säureadditionssalze als Wirkstoffe  
in der Therapie des Parkinsonismus.

5

10

5. Verwendung des im wesentlichen vom optischen  
Enantiomeren freien (+)-Trans-2-phenylcyclo-  
propylamins und/oder seiner physiologisch unbe-  
denklichen Säureadditionssalze gemäß Anspruch 4  
in Tagesdosen von 1 - 100 mg, vorzugsweise 1 -  
20 mg.

15

20

25

30

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, Band 85, Nr. 7, 16. August 1976, Seite 31, Nr. 40768t            Columbus, Ohio, U.S.A.            J.A. FUENTES et al.: "Comparison of the apparent antidepressant activity of (-)- and (+)-tranylcypromine in an animal model"            &amp; BIOCHEM. PHARMACOL. 1976, 25(7), 801-804            * Zusammenfassung *</p> <p>--</p>	-5	A 61 K 31/135 C 07 C 87/453
X	<p>JOURNAL OF MEDICINAL AND PHARMACEUTICAL CHEMISTRY, Band 5, November 1962, Seiten 1265-1284            C.L. ZIRKLE et al : "2-Substituted cyclopropylamines. II. Effect of structure upon monoamine oxidase-inhibitory activity as measured in vivo by potentiation of tryptamine convulsions"            * Seite 1267, Tabel I *</p> <p>----</p>	1-5	A 61 K 31/135 C 07 C 87/453
			KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE
			X: von besonderer Bedeutung A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: kolidierende Anmeldung D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument R: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument
<p><input checked="" type="checkbox"/> Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.</p>			
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
Den Haag	30-10-1981	MOREAU	